

明細書

相溶性多相溶媒システムを用いた物質の分離方法および分離装置

技術分野

- 5 本発明は、複数の物質を含む混合物から目的とする物質を分離および／または精製するための方法および装置に関する。さらに詳しくは、本発明は、1の溶媒を固定相、他の溶媒を移動相として用い、2種類の溶媒の相互溶解現象を利用することにより、高い効率で容易に目的物質を分離することができる新しいクロマトグラフィーの概念を用いた、物質の分離方法および分離装置を提供するものである。
- 10

背景技術

- 複数の物質を溶解した溶媒から、目的とする物質を分離する方法として現在多用されているものに、液体クロマトグラフィーがある。これは、粒子サイズの揃った微細な担体の隙間に試料溶液を通過させ、各々の物質と担体との親和性の違いにより、物質を分離するものである。そして、物質の分離速度を上げるためには高圧ポンプを用いて送液する必要があるが、工業規模で用いる高圧ポンプは非常に高価となるという問題がある。ここで、ポンプの負荷を下げるためには、担体の粒子サイズを大きくすることが考えられるが、これにより分離能が落ちてしまうという原理的な問題点が存在する。一方、近年ナノスケールでの合成反応にマイクロチャンネルを用いることも研究されてきているが、固相担体を用いるクロマトグラフィーをナノフローシステムに応用することには、大きな困難を伴う。
- 15
- 20
- また、目的物質を分離する他の方法としては、2つの溶媒による2相系を用いたものがある。これには、超音波を用いるものと、遠心分離を用いるものとが主として知られている。
- 25

超音波を用いるものは、2つの溶媒に超音波を照射して2つの相を分散させて2相間の接触面積を増やし、これにより分離能を高めるものである。しかし、超音波を用いた場合は、目的とする物質が分解する恐れがあり、また、工業規模での超音波発生装置の使用は容易ではなく、さらに、超音波を用いた場合でも分散

する溶媒の直径の下限が $2\mu\text{m}$ 程度と大きく、このため、分離能を向上させることにも限界があった。

また、遠心分離を用いるものは、遠心クロマトグラフィーとして知られているが、必要とする遠心分離装置が大きく複雑なものであるため、コストが高く、また、工業規模にスケールアップすることおよびマイクロスケール、ナノスケール等の小さい規模にすることが不可能であるという問題がある。

一方、第1の溶媒と第2の溶媒が温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化する現象は、古くから知られており、例えば、水とフェノールとの組み合わせや、水とジプロピルアミンとの組み合わせなどが有名である（非特許文献1）。しかし、非特許文献1には、これらの溶媒を用いて物質を分離する方法については記載されていない。

また、第1の溶媒と第2の溶媒により化学反応を行うための溶媒システムであって、第1の溶媒と第2の溶媒が温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化する溶媒システムについては、本発明者らにより報告されている（特許文献1）。

（特許文献1） 特開2003-62448号公報

（非特許文献1） 相律と状態図、共立出版、p38-41

発明の開示

20 （発明の課題）

本発明の課題は、超音波発生器、遠心分離装置等を必要とせず、混合物から目的物質を分離および／または精製する方法および装置を提供することにある。

（課題を解決するための手段）

本発明者は、第1の溶媒と第2の溶媒が温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化する現象を液体クロマトグラフィーに応用することにより、上記課題を解決することを見出し、本発明を完成させた。

即ち、本発明は、第1の溶媒と第2の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であって、第1の溶媒と第2の溶媒は温度を変化させることにより2相

に分離した状態から 1 相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第 1 の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を 1 相に相互溶解する温度域に保持し、カラムの下流部分を 2 相分離する温度域に保持し、混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離した第 2 の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法である。

また、本発明は、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であって、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒は温度を上昇させることにより 2 相に分離した状態から 1 相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第 1 の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を相互溶解温度から 5℃低い温度以上に保持し、カラムの下流部分を相互溶解温度から 5℃低い温度未満に保持し、混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離した第 2 の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法である。

さらに、本発明は、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であって、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒は温度を降下させることにより 2 相に分離した状態から 1 相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第 1 の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を相互溶解温度から 5℃高い温度以下に保持し、カラムの下流部分を相互溶解温度から 5℃高い温度より高く保持し、混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離した第 2 の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法である。

さらに、本発明は、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する装置であって、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒は温度を変化させることにより 2 相に分離した状態から 1 相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、前記装置は、第 1 の溶媒を含むカラム、前記カラムの上流部分および中央部分の温度を調節する第 1 の温度調節部、前記カラムの下流部分の温度を調節する第 2 の温度調節部、混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流部分から投入する投入部、カラムの下流部分で 2 相に分離した第 2 の溶媒相を取り出す採取部、を有する分離装置である。

また、本発明は、上記の装置において、カラムの上流部分および中央部分の温度を調節する第1の温度調節部に換えて、カラムの中央部分に第1の温度調節部およびカラム上流部分に第3の温度調節部を有する分離装置である。

5 また、本発明は、上記の装置において、第3の温度調節部を2相分離する温度域に設定し、第2の溶媒相を取り出す採取部から第2の溶媒を逆流させ、カラムの上流部分から第1の溶媒相を取り出すことを特徴とする、カラムの再生方法である。

図面の簡単な説明

10 図1は、シクロヘキサン（CH）とジメチルイミダゾリジノン（DMI）との溶解相図である。

図2は、本発明の分離装置を示す図である。

図3は、複数のカラムをつなげた場合の模式図である。

図4は、複数のカラムをつなげた場合のカラムの再生を説明する図である。

15 図5は、第1の溶媒としてシクロヘキサン、第2の溶媒としてジメチルホルムアミド（DMF）およびDMIを用いた場合の溶解相図である。

図6は、第1の溶媒としてシクロヘキサン、第2の溶媒としてDMIおよびジメチルアセトアミド（DMA）を用いた場合の溶解相図である。

20 図7は、第1の溶媒としてメチルシクロヘキサン、第2の溶媒としてDMFおよびDMIを用いた場合の溶解相図である。

図8は、第1の溶媒としてメチルシクロヘキサン、第2の溶媒としてDMFおよびDMAを用いた場合の溶解相図である。

図9は、第1の溶媒としてデカリン、第2の溶媒としてDMFおよびDMIを用いた場合の溶解相図である。

25

発明を実施するための最良の形態

本発明に用いられる第1の溶媒は、従来の液体クロマトグラフィーにおける固定相に相当するものであり、また、第2の溶媒は、移動相に相当するものである。そして、分離すべき目的物質の性質に応じて、これら第1の溶媒と第2の溶媒を

適宜選択することができる。従って、ある特定の目的物質に対して、第1の溶媒（固定相）となるものであっても、他の目的物質に対しては、第2の溶媒（移動相）となるものもある。

5 本発明に用いられる第1の溶媒と第2の溶媒の組み合わせは、温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化するものであれば特に制限はないが、極性の異なる溶媒の組み合わせが好ましい。ここで、他方の溶媒に比べ極性の低い方の溶媒を低極性溶媒、極性の高い方の溶媒を高極性溶媒と呼ぶ。従って、ある特定の溶媒の組み合わせにおいて、低極性溶媒として作用するものであっても、他の溶媒との組み合わせでは高極性溶媒として作用する場合もある。

10 低極性溶媒としては、例えば、飽和炭化水素、環状飽和炭化水素、不飽和炭化水素、環状不飽和炭化水素、芳香族化合物、鎖状若しくは環状の飽和若しくは不飽和炭化水素基を有する化合物を挙げることができ、これらの中で炭素原子数が4から240のものが好ましい。低極性溶媒としてより具体的には、シクロアルカンが好ましく、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリンがより好ましく、シクロヘキサンがさらに好ましい。なお、低極性溶媒としては、上記のものを単独でまたは2種以上を組み合わせる用いることができ、さらに種々の溶質を溶解させたものでもよい。

20 高極性溶媒としては、例えば、水、ニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物、イミダゾリジノン化合物、カーボネート、エーテル、尿素、カルバメート、カルボジイミド、エステル、カルボン酸、アルデヒド、ケトン、スルフォキサイド等を挙げることができ、これらの中で炭素原子を有するものについては、その数が3から40のものが好ましい。これらの中で、高極性溶媒としては、アミド化合物、イミダゾリン化合物が好ましい。高極性溶媒としてより具体的には、ジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドがより好ましい。なお、高極性溶媒としては、上記のものを単独でまたは2種以上を組み合わせる用いることができ、さらに種々の溶質を溶解させたものでもよい。

本発明において、上記の低極性溶媒と高極性溶媒は、分離する目的物質の性質

に応じて適宜選択することができ、また、低極性溶媒を第1の溶媒および高極性溶媒を第2の溶媒として組み合わせて用いることのほか、高極性溶媒を第1の溶媒および低極性溶媒を第2の溶媒として組み合わせて用いることもできる。好ましくは、第1の溶媒が低極性溶媒、第2の溶媒が高極性溶媒である。

- 5 第1の溶媒と第2の溶媒が温度を変化させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化するかどうかは、溶解相図を作成することにより容易に調べることができる。即ち、第1の溶媒と第2の溶媒との種々の濃度の液を調製し、その温度を変化させて、例えば目視により2相となるか1相となるかを観察することにより調べることができる。なお、本発明において、2相と1相との境界の温度を、相互溶解温度と呼ぶ。例として、第1の溶媒としてシクロヘキサン（CH）、第2の溶媒としてジメチルイミダゾリジノン（DMI）を用いた場合の溶解相図を図1に示す。
- 10

- 15 なお、第1の溶媒と第2の溶媒との組み合わせによって、温度を上昇させたときに2相から1相に変化する系と、温度を降下させたときに2相から1相に変化する系とが存在する。また、系によっては、温度を上昇させると、1相から2相に変化し、さらに温度を上昇させることにより再び1相に変化する系も存在する。これらのいずれの溶媒の組み合わせを用いるかは、分離する目的物質の性質によって選択することができる。

- 20 例えば、第1の溶媒としてシクロヘキサン、第2の溶媒としてジメチルイミダゾリジノンを用いた場合は、図1に示すように温度を上昇させることにより2相から1相に可逆的に相変化する。そして、例えばシクロヘキサン：ジメチルイミダゾリジノン＝1：1の体積比においては、その相互溶解温度は、約33℃である。

- 25 また、図5に第1の溶媒としてシクロヘキサン、第2の溶媒としてジメチルホルムアミド（DMF）およびDMIを用いた場合の溶解相図を、図6に第1の溶媒としてシクロヘキサン、第2の溶媒としてDMIおよびジメチルアセトアミド（DMA）を用いた場合の溶解相図を、図7に第1の溶媒としてメチルシクロヘキサン、第2の溶媒としてDMFおよびDMIを用いた場合の溶解相図を、図8に第1の溶媒としてメチルシクロヘキサン、第2の溶媒としてDMFおよびDM

Aを用いた場合の溶解相図を、図9に第1の溶媒としてデカリン、第2の溶媒としてDMFおよびDMIを用いた場合の溶解相図を、それぞれ示す。この場合、第1の溶媒と第2の溶媒の体積比を1:1に固定し、第2の溶媒を構成する2つ溶媒の体積比を変化させている。これらの図より、第2の溶媒を構成する2つの溶媒の組成を変化させることにより、容易に所望の相互溶解温度が得られることがわかる。

本発明の第1の態様においては、第1の溶媒をカラムに充填し、カラムの上流部分および中央部分を1相に相互溶解する温度域に保持し、カラムの下流部分を2相分離する温度域に保持する。そして、目的物質および他の成分を含む混合物を溶解した第2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入する。混合物を溶解した第2の溶媒がカラムの上流部分および中央部分に達すると、第1の溶媒と第2の溶媒は、相互溶解し1液相となる。ここでは、混合物に含まれる目的物質および他の成分が第1の溶媒と分子レベルで相互作用することができ、例えば、他の成分が第1の溶媒に対して高い親和性を有する場合は、他の成分は第1の溶媒にとどまることとなる。そして、第2の溶媒がカラムの下流部分に達すると、系の温度が変化するため2相に分離する。ここで分離した第2の溶媒相では他の成分が実質的に取り除かれており、目的物質のみを含む第2の溶媒相を取り出すことができる。これにより、目的物質および他の成分を含む混合物から、目的物質を分離することが可能となる。

また、混合物を溶解した第2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入した後、さらに混合物を含まない第2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入することもできる。これにより、混合物を含まない第2の溶媒は、液体クロマトグラフィーにおける移動相として機能し、目的物質の溶出を早めることができる。また、この場合、他の成分が第1の溶媒に完全にとどまることを必要とせず、目的物質と他の成分との第1の溶媒に対する親和性が異なることを利用して、目的物質を効率的に分離することができるようになる。即ち、例えば、他の成分が目的物質に比べて第1の溶媒に対して高い親和性を有する場合、混合物を溶解した第2の溶媒がカラムの上流部分および中央部分で1液相となり、ここでは、他の成分の方が目的物質に比べて第1の溶媒との相互作用が強く、1液相部分に他の成分が長

くとどまることとなる。そして、カラムの下流部分には、実質的に目的物質のみを溶解した第2の溶媒が先に溶出することとなる。そして、その後他の成分を含む第2の溶媒が溶出する。従って、カラムへの各物質のとどまる時間（保持時間）の違いを利用して、目的物質を効率的に分離することができる。混合物を含まない第2の溶媒の投入量は、目的物質、他の成分、第1の溶媒、第2の溶媒、温度等を勘案して適宜決定することができるが、安定した分離のためには、例えば、定流量ポンプ等を用いて一定速度で送液することが好ましい。この場合、投入した第2の溶媒量に応じて、カラムの下流部分から分離した第2の溶媒を取り出すことが好ましい。

10 なお、下流部分に分離した第2の溶媒には、少量であるが第1の溶媒が溶解しており、第2の溶媒の採取に伴いカラムから第1の溶媒が徐々に減少することとなる。これを補うために、混合物を含まない第2の溶媒は、あらかじめ第1の溶媒で飽和させておくことが好ましい。これにより、安定した分離操作を連続的に
15 行うことができるようになる。さらに、混合物を含まない第2の溶媒は、あらかじめカラムの上流の温度と同一の温度に調整しておくことが好ましい。なお、相互溶解温度は、第1の溶媒と第2の溶媒の組成比により変化するが、カラム内に存在する第1の溶媒と第2の溶媒が一定となるようにあらかじめ送液の速度を決めておくことにより、第1の溶媒と第2の溶媒の組成比を一定に保つことができ、相互溶解温度を一定に保つことができる。

20 本発明の第2の態様においては、温度を上昇させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化する第1の溶媒と第2の溶媒を用いる。そして、第1の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を相互溶解温度から5℃低い温度以上に保持し、カラムの下流部分を相互溶解温度から5℃低い温度未満に保持する。従って、カラムの上流部分および中央部分の温度
25 を相互溶解温度未満に設定した場合は、本発明の第1の態様とは異なり、2相分離したままの状態となる。しかし、この温度域では、第1の溶媒相と第2の溶媒相は界面張力が低下しており、お互いに容易に分散できる状態となる。このため、第2の溶媒に溶解した目的物質および他の成分が容易に第1の溶媒と相互作用することが可能となり、完全に相互溶解した1相としなくても、目的物質を分離す

ることができることとなる。カラムの上流部分および中央部分の温度は、相互溶解温度から5℃低い温度以上であり、好ましくは3℃低い温度以上、より好ましくは1℃低い温度以上である。なお、カラムの上流部分および中央部分の温度を、相互溶解温度以上に設定した場合には、上記本発明の第1の態様と同一の態様となる。この第2の態様において、上記の他は第1の態様と同様に実施することができるので、説明を省略する。

本発明の第3の態様においては、温度を降下させることにより2相に分離した状態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化する第1の溶媒と第2の溶媒を用いる。そして、第1の溶媒を含むカラムの上流部分および中央部分を相互溶解温度から5℃高い温度以下に保持し、カラムの下流部分を相互溶解温度から5℃高い温度より高く保持する。従って、カラムの上流部分および中央部分の温度を相互溶解温度より高く設定した場合は、本発明の第1の態様とは異なり、2相分離したままの状態となる。しかし、この温度域では、第1の溶媒相と第2の溶媒相は界面張力が低下しており、お互いに容易に分散できる状態となる。このため、第2の溶媒に溶解した他の成分および目的物質が容易に第1の溶媒と相互作用することが可能となり、完全に相互溶解した1相としなくても、目的物質を分離することができることとなる。カラムの上流部分および中央部分の温度は、相互溶解温度から5℃高い温度以下であり、好ましくは3℃高い温度以下、より好ましくは1℃高い温度以下である。なお、カラムの上流部分および中央部分の温度を、相互溶解温度以下に設定した場合には、上記本発明の第1の態様と同一の態様となる。この第3の態様において、上記の他は第1の態様と同様に実施することができるので、説明を省略する。

本発明において、第1の溶媒に分離促進物質を溶解または分散させることができる。ここで分離促進物質とは、混合物中に含まれる目的物質および他の成分それぞれに対する親和性が異なる物質であり、第1の溶媒に溶解または分散させることにより、目的物質の分離を促進する働きを有するものをいう。分離促進物質としては、例えば、無機塩類、有機塩類、無機塩基、無機酸、有機塩基、有機酸、ルイス酸、ルイス塩基、両イオン性物質、イオン性光増感剤（メチレンブルー）、電解質、有機金属化合物、アルコール、フェノール、芳香族化合物、カルボン酸、

アミン、アルデヒド、ケトン、エーテル、アミド、ニトロ化物、ハロゲン化物、チオール、スルホン、スルフォキサイド、イソニトリル、酸無水物、エステル類、水、極性高分子、アミノ酸およびその誘導体、ペプチドおよびその誘導体、タンパク質およびその誘導体、核酸およびその誘導体、糖類およびその誘導体、
5 テルペンおよびその誘導体、脂質およびその誘導体、シリカ、などを挙げることができる。分離促進物質としては、この中で、炭素原子数が1から30のアルキルアミン、特にオクタデシルアミンを好適な例として挙げることができる。また、ラセミ体から光学活性体を分離する場合には、分離促進剤として、特にキラル分子を用いることが好ましい。キラル分子としては、光学活性なアミノ酸およびその
10 の誘導体、糖およびその誘導体、テルペンおよびその誘導体、核酸およびその誘導体、有機酸およびその誘導体、その他の光学活性物質などを挙げることができる。

本発明に用いられるカラムの形状としては、特に制限はなく、円筒形、U字形、コイル状等、いずれの形状でもよい。温度の制御のしやすさという観点からは、
15 円筒形状のものが好ましい。

また、本発明に用いられるカラムの大きさは、特に制限はなく、工業規模のものから、ナノスケールのもので、その目的に応じ適宜用いることができる。種々の大きさで装置を設計することができるのは、カラム内は液相のみであり、固相が存在しないために、送液に要する圧力を顕著に下げることができることに
20 起因する。

本発明に用いるカラムは、その上流部分および中央部分に第1の温度調節部を、下流部分に第2の温度調節部を設置することが好ましい。温度調節部としては、カラムの温度を調節できるものであれば特に制限はないが、例えば、カラム外側を覆うジャケットに温度を調節した液体を流すものや、カラム内部に設置したコ
25 イル内に温度調節した液体を流すもの、またカラム外側からヒーターやクーラーで温度を調節するもの、などを挙げることができる。さらに、室温に保持する場合には、室内の空気に暴露させることにより温度調節部とすることもできる。

また、カラムの上流部分および中央部分の温度を調節する第1の温度調節部に換えて、カラムの中央部分に第1の温度調節部およびカラム上流部分に第3の温

度調節部を有することがさらに好ましい。この場合、カラムの上流部分の温度は、中央部分の温度と同一とするか、あるいは、上記の第1の態様であれば2相分離する温度域に、第2の態様であれば相互溶解温度から5℃、好ましくは3℃、さらに好ましくは1℃低い温度未満に、第3の態様であれば相互溶解温度から5℃、
5 好ましくは3℃、さらに好ましくは1℃高い温度より高く、それぞれ調節することが好ましい。

次に、本発明の分離装置について図2を参照して説明する。図2の例において、本発明の装置は、カラム1、送液部10、投入部15、採取部30から構成されている。カラム1は、中央部分、下流部分、上流部分にそれぞれ第1～第3の温度調節部5～7が設置されている。送液部10は、第2の溶媒を保持するタンク
10 20および送液ポンプ25から構成されている。そして、カラム1には第1の溶媒が充填されている。この例では、カラム1の上流部分および中央部分は相互溶解する温度域に、下流部分は2相分離する温度域にそれぞれ設定されている。投入部15から、目的物質および他の成分を含む混合物を溶解した第2の溶媒が投入される。そして、送液部10により、第2の溶媒を保持するタンク20からポンプ25により第2の溶媒がカラム1に連続して送液される。混合物を溶解した
15 第2の溶媒は、カラム上流部分および中央部分では、第1の溶媒と相互溶解して1液相となり、目的物質および他の成分が第1の溶媒と分子レベルで相互作用する。カラムの下流部分では、分離した第2の溶媒相が連続して採取部30より採取される。そして、第1の溶媒との親和性の違いに応じ、カラムに保持される時間が異なるため、特定の保持時間において目的物質が溶出し、採取部30から採
20 取される。

本発明において、複数の上記カラムを直列につなげることにより、より高い分離能で目的物質を分離することができるようになる。図3にその例を示す。図3
25 では、温度を上昇させることにより2相から1相に変化する場合の例を示す。図3の例では、カラムの上流部分と中央部分が相互溶解する温度域に設定されており、下流部分が2相分離する温度域に設定されている。そして、各カラムの上流部分から冷却された第2の溶媒が投入される。投入後直ちに加温されるため、上流部分の第1の溶媒と相互溶解し、均一な1液相となる。また、各カラムの下流

部分は冷却されているため 2 相に分離し、第 2 の溶媒が第 1 の溶媒よりも比重が重い場合は、下層として第 2 の溶媒相が分離する。カラムの下流部分で分離した第 2 の溶媒相は、カラム出口から次のカラムの上流部分に移行する。これを繰り返すことにより、第 2 の溶媒は移動しながら第 1 の溶媒と相互作用を繰り返し、
5 高い分離能で、目的物質を分離することができるようになる。また、カラムは、液体であるために、複数のカラムを直列につなげても、送液に必要とされる圧力を低く抑えることができ、工業規模での利用も容易に行えることとなる。

次に、図 4 に、カラムの中央部分を 2 つの溶媒が相互溶解する温度域に、またカラムの上流部分および下流部分を 2 つの溶媒が 2 相分離する温度域に、それぞれ設定して、複数のカラムを直列につなげた例を示す。ここでは、カラムへの液体の流れの方向を一定時間毎に切り替えることを行う。例えば、2 分間左から右のカラム方向に液体を流し（この場合、主として第 2 の溶媒が右のカラムに移動する）、その後 1 分間右から左のカラム方向に液体を流す（この場合、主として第 1 の溶媒が左のカラムに移動する）。これを繰り返すことにより、第 1 の溶媒
10 および第 2 の溶媒が互いに相互溶解状態、2 相分離状態を繰り返しながら逆方向に流れることができる。これによって、一方の溶媒が徐々に減少することを防止することができ、2 つの溶媒は定常状態を獲得することが可能となり、カラムを再生することができる。

（発明の効果）

20 本発明によれば、超音波発生器、遠心分離装置等を必要とせず、混合物から目的物質を分離および／または精製する方法および装置を提供できる。

実施例

以下に実施例を用いて本発明を説明するが、本発明は、以下の実施例に限定され
25 れるものではない。

＜実施例 1＞

カラム（内径 20 mm、長さ 1.5 m の円筒形ガラス製）に第 1 の溶媒としてシクロヘキサンを充填し、カラムの上流部分（上端から 150 mm）および下流部分（下端から 150 mm）を 5℃に冷却した。上下の冷却部分に挟まれたカラ

ムの中央部分を50℃に加温した。第2の溶媒としてジメチルイミダゾリジノン(DMI) 5mlに、極性色素成分としてメチレンブルー、低極性色素成分としてアントラキノン各々0.1ミリモル溶解し、カラムに投入した。続いてあらかじめ5℃においてシクロヘキサンを飽和した、溶質を含まないDMIをペリスタポンプにより0.5ml/分の速度で送液した。これにより、カラムの中央部分ではシクロヘキサンおよびDMIが相互溶解し、均一な1相を形成した。なお、この系における相互溶解温度は、約33℃である。DMI溶媒は順次下流方向に移動し、カラムの下流部分では冷却によりDMI相が分離した。

5

10

分離したDMI相を10mlごとに分画したところ、はじめにメチレンブルー画分が得られ、続いてアントラキノン画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

<実施例2>

極性成分としてエチルマレイミド、低極性成分としてオクタデシルマレイミドを各々1ミリモル用いた以外は実施例1と同様の操作を行った。

15

分離したDMI相では、はじめにエチルマレイミド画分が得られ、続いてオクタデシルマレイミド画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

<実施例3>

カラム(内径20mm、長さ1.0mの円筒形ガラス製)に第1の溶媒としてシクロヘキサンを充填したものを8本直列につないだ以外は、実施例2と同様の操作を行った。

20

相分離したDMI相では、はじめにエチルマレイミド画分が得られ、続いてオクタデシルマレイミド画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

<実施例4>

カラムとしてテフロン(登録商標)製のチューブ(内径10mm、長さ3m)を用い、第1の溶媒としてシクロヘキサンを充填し、チューブの上流部分(上端から150mm)および下流部分(下端から150mm)を5℃に冷却した。上下の冷却部分に挟まれたカラムの中央部分を70℃に加温した。第2の溶媒としてジメチルホルムアミド(DMF) 5mlに、9-アントラセンメタノールおよび9-オクタデシロキシアントラセンメタノールを各々0.1ミリモル溶解し、

25

チューブに投入した。続いてあらかじめ5℃においてシクロヘキサンを飽和した、溶質を含まないDMFをペリスタポンプにより0.5 ml/分の速度で送液した。これにより、カラムの中央部分ではシクロヘキサンおよびDMFが相互溶解し、均一な1相を形成した。なお、この系における相互溶解温度は、約45℃である。

- 5 DMF溶媒は順次下流方向に移動し、カラムの下流部分では冷却によりDMF相が分離した。

分離したDMF相を分画したところ、はじめに9-アントラセンメタノール画分が得られ、続いて9-オクタデシロキシアントラセンメタノール画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

10 <実施例5>

- 分離促進物質としてオクタデシルアミンを用いた場合について、分離を行った。カラムとしてテフロン（登録商標）製のチューブ（内径10 mm、長さ3 m）を用い、シクロヘキサンにオクタデシルアミンを1 Mの濃度で溶解したものを充填し、チューブの上流部分（上端から150 mm）および下流部分（下端から150 mm）を5℃に冷却した。上下の冷却部分に挟まれたカラムの中央部分を70℃に加温した。第2の溶媒としてDMF 5 mlに、パラニトロアニリンおよびパラニトロ安息香酸を各々0.1 mmol溶解し、チューブに投入した。続いてあらかじめ5℃においてシクロヘキサンを飽和した、溶質を含まないDMFをペリスタポンプにより0.5 ml/分の速度で送液した。これにより、カラムの中央部分ではシクロヘキサンおよびDMFが相互溶解し、均一な1相を形成した。なお、この系における相互溶解温度は、約45℃である。DMF溶媒は順次下流方向に移動し、カラムの下流部分では冷却によりDMF相が分離した。
- 15 0 mm）を5℃に冷却した。上下の冷却部分に挟まれたカラムの中央部分を70℃に加温した。第2の溶媒としてDMF 5 mlに、パラニトロアニリンおよびパラニトロ安息香酸を各々0.1 mmol溶解し、チューブに投入した。続いてあらかじめ5℃においてシクロヘキサンを飽和した、溶質を含まないDMFをペリスタポンプにより0.5 ml/分の速度で送液した。これにより、カラムの中央部分ではシクロヘキサンおよびDMFが相互溶解し、均一な1相を形成した。
- 20 中央部分ではシクロヘキサンおよびDMFが相互溶解し、均一な1相を形成した。なお、この系における相互溶解温度は、約45℃である。DMF溶媒は順次下流方向に移動し、カラムの下流部分では冷却によりDMF相が分離した。

分離したDMF相を分画したところ、はじめにパラニトロアニリン画分が得られ、続いてパラニトロ安息香酸画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

25 <実施例6>

分離促進物質としてキラル分子であるオクタデカノイル-L-フェニルアラニンオクタデシルエステルを用いた以外は、実施例5と同様の操作を行った。分離したDMF相を分画したところ、はじめにパラニトロアニリン画分が得られ、続いてパラニトロ安息香酸画分が得られ、これらを分離できることを確認した。

請求の範囲

1. 第1の溶媒と第2の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であ
って、第1の溶媒と第2の溶媒は温度を変化させることにより2相に分離した状
態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第1の溶媒を含むカラムの
5 上流部分および中央部分を1相に相互溶解する温度域に保持し、カラムの下流部
分を2相分離する温度域に保持し、混合物を溶解した第2の溶媒をカラムの上流
からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離した第2の溶媒相を取り出
すことにより、目的物質を分離する方法。
- 10 2. カラムの上流部分を2相分離する温度域に保持する、第1項に記載の方法。
3. 第1の溶媒と第2の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であ
って、第1の溶媒と第2の溶媒は温度を上昇させることにより2相に分離した状
態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第1の溶媒を含むカラムの
上流部分および中央部分を相互溶解温度から5℃低い温度以上に保持し、カラム
15 の下流部分を相互溶解温度から5℃低い温度未満に保持し、混合物を溶解した第
2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離し
た第2の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法。
4. カラムの上流部分を相互溶解温度から5℃低い温度未満に保持する、第3
項に記載の方法。
- 20 5. 第1の溶媒と第2の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する方法であ
って、第1の溶媒と第2の溶媒は温度を降下させることにより2相に分離した状
態から1相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、第1の溶媒を含むカラムの
上流部分および中央部分を相互溶解温度から5℃高い温度以下に保持し、カラム
の下流部分を相互溶解温度から5℃高い温度より高く保持し、混合物を溶解した
25 第2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入し、その後カラムの下流部分で分離
した第2の溶媒相を取り出すことにより、目的物質を分離する方法。
6. カラムの上流部分を相互溶解温度から5℃高い温度より高く保持する、第
5項に記載の方法。
7. 混合物を溶解した第2の溶媒をカラムの上流からカラムに投入した後、第

1 の溶媒と第 2 の溶媒がカラムの中央部分で相互溶解して 1 相となる、第 1 項ないし第 6 項のいずれかに記載の方法。

8. 第 1 の溶媒に分離促進物質が溶解または分散している、第 1 項ないし第 7 項のいずれかに記載の方法。

5 9. 分離促進物質が、キラル分子および／またはアルキル若しくはアルケニルアミンである、第 8 項に記載の方法。

10. キラル分子がアミノ酸誘導体および／または糖誘導体である、第 9 項に記載の方法。

11. アルキルアミンがオクタデシルアミンである、第 9 項に記載の方法。

10 12. 複数のカラムを直列して用いる、第 1 項ないし第 11 項のいずれかに記載の方法。

13. 第 1 の溶媒が低極性溶媒である、第 1 項ないし第 12 項のいずれかに記載の方法。

15 14. 低極性溶媒が、飽和炭化水素、環状飽和炭化水素、不飽和炭化水素、環状不飽和炭化水素、芳香族化合物、鎖状若しくは環状の飽和若しくは不飽和炭化水素基を有する化合物から成る群より選ばれる少なくとも 1 種である、第 13 項に記載の方法。

20 15. 第 1 の溶媒が、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、デカリンから成る群より選ばれる少なくとも 1 種である、第 1 項ないし第 14 項のいずれかに記載の方法。

16. 第 2 の溶媒が高極性溶媒である、第 1 項ないし第 15 項のいずれかに記載の方法。

25 17. 高極性溶媒が、水、ニトロアルカン、ニトリル、アルコール、ハロゲン化アルキル、アミド化合物、イミダゾリジノン化合物、カーボネート、エーテル、尿素、カルバメート、カルボジイミド、エステル、カルボン酸、アルデヒド、ケトン、スルフォキサイドから成る群より選ばれる少なくとも 1 種である、第 1 項ないし第 16 項のいずれかに記載の方法。

18. 第 2 の溶媒がジメチルイミダゾリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドからなる群より選ばれる少なくとも 1 種である、第 1 項ないし

第 17 項のいずれかに記載の方法。

19. 混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入した後、さらに混合物を溶解しない第 2 の溶媒をカラムの上流からカラムに投入する、第 1 項ないし第 18 項のいずれかに記載の方法。

5 20. 混合物を溶解しない第 2 の溶媒が、第 1 の溶媒により飽和されている、第 19 項に記載の方法。

21. 混合物を溶解しない第 2 の溶媒の温度が、カラム上流の温度と同一となるようにあらかじめ調整する、第 19 項または第 20 項に記載の方法。

22. 第 1 の溶媒と第 2 の溶媒を用いて混合物から目的物質を分離する装置であって、第 1 の溶媒と第 2 の溶媒は温度を変化させることにより 2 相に分離した状態から 1 相に相互溶解した状態に可逆的に相変化し、
10 前記装置は、

第 1 の溶媒を含むカラム、

前記カラムの上流部分および中央部分の温度を調節する第 1 の温度調節部、

15 前記カラムの下流部分の温度を調節する第 2 の温度調節部、

混合物を溶解した第 2 の溶媒をカラムの上流部分から投入する投入部、

カラムの下流部分で 2 相に分離した第 2 の溶媒相を取り出す採取部、

を有する分離装置。

23. カラムの上流部分に第 2 の溶媒を送液する送液部をさらに有する、第 2
20 2 項に記載の装置。

24. 第 22 項または第 23 項に記載の装置の複数を直列につなげた、分離装置。

25. カラムの上流部分および中央部分の温度を調節する第 1 の温度調節部に換えて、カラムの中央部分に第 1 の温度調節部およびカラム上流部分に第 3 の温度調節部を有する、第 22 項ないし第 24 項のいずれかに記載の装置。

26. 第 25 項に記載の装置において、第 3 の温度調節部を 2 相分離する温度域に設定し、第 2 の溶媒相を取り出す採取部から第 2 の溶媒を逆流させ、カラムの上流部分から第 1 の溶媒相を取り出すことを特徴とする、カラムの再生方法。

1/9

シクロヘキサン:DMI 溶液の体積比と温度特性

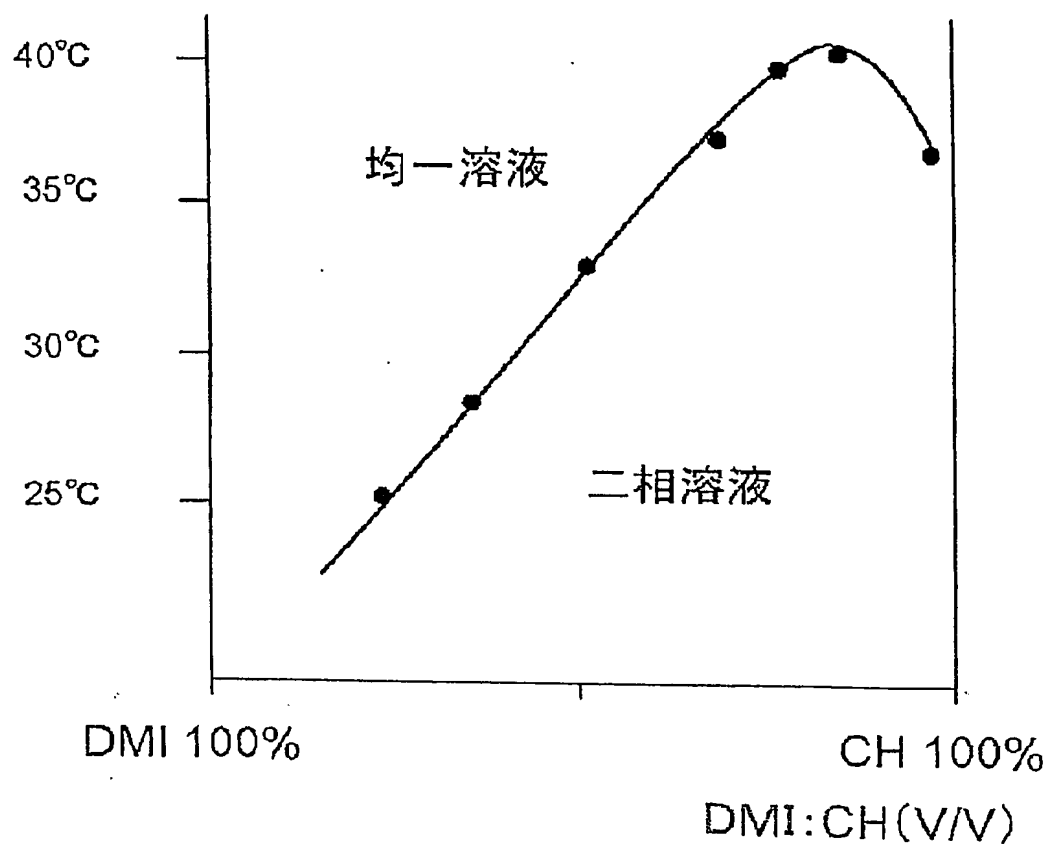


図1

2/9

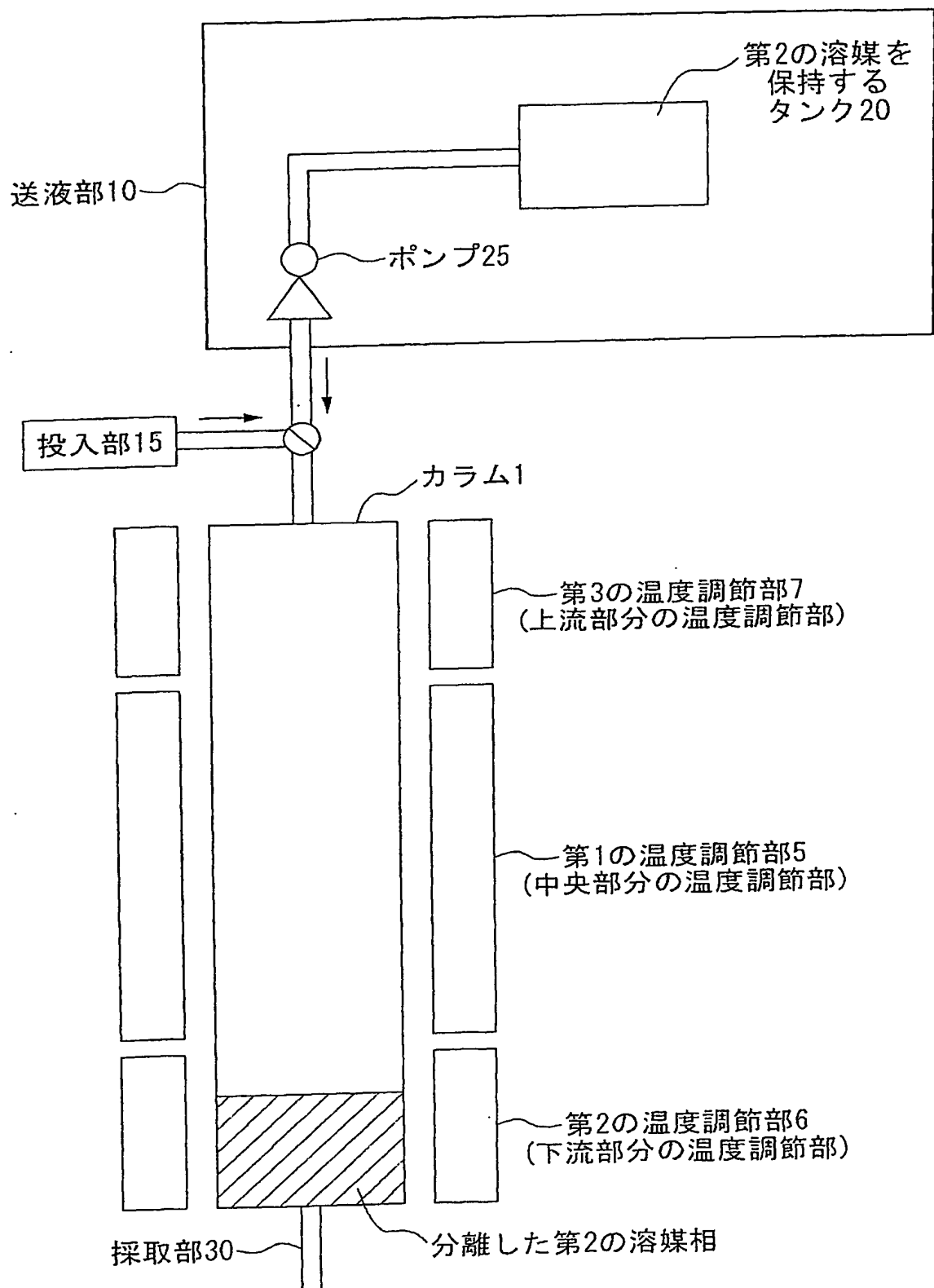


図2

3/9

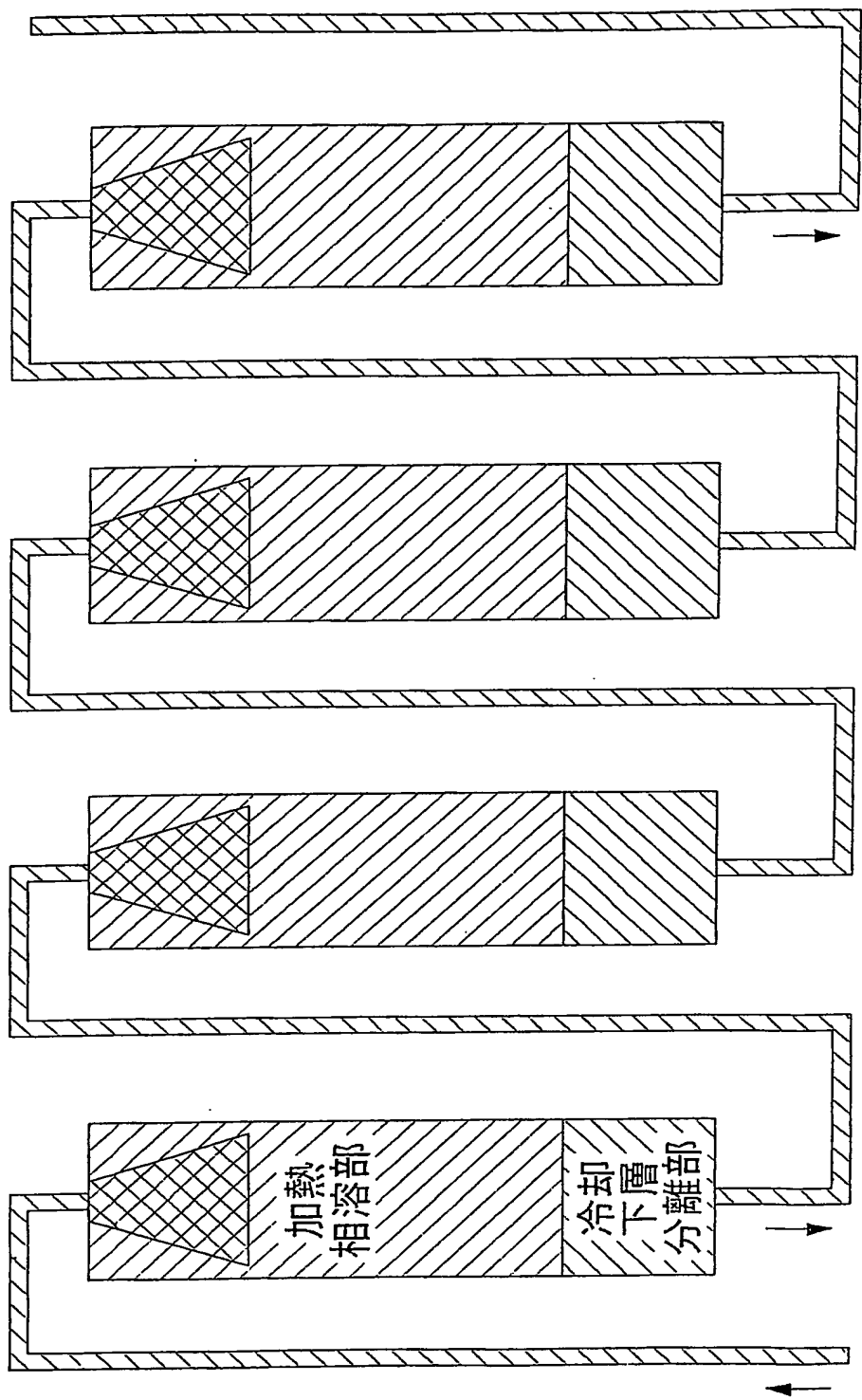


図3

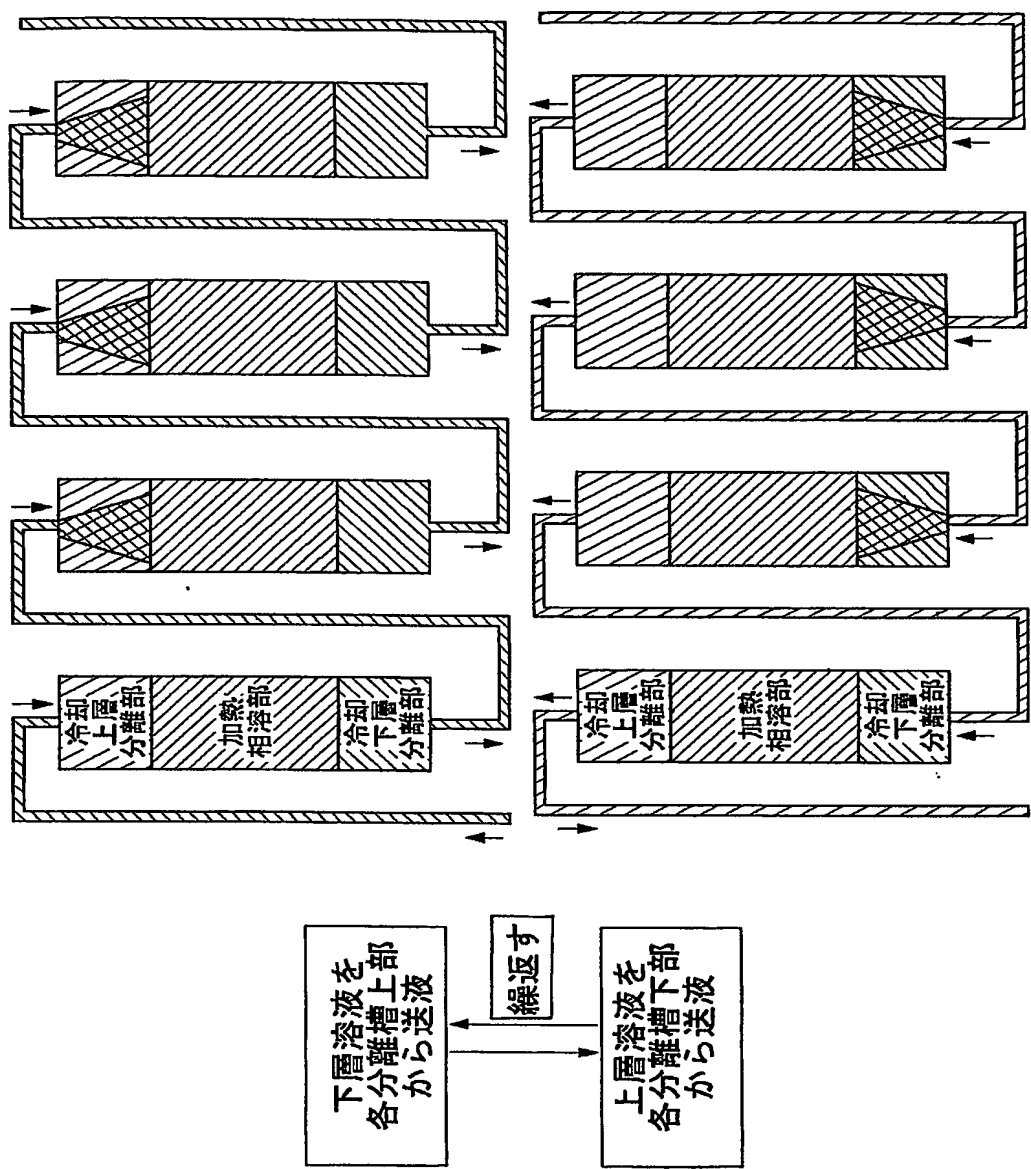


図4

5/9

シクロヘキサン:DMF:DMI (2:1:1)溶液の温度特性

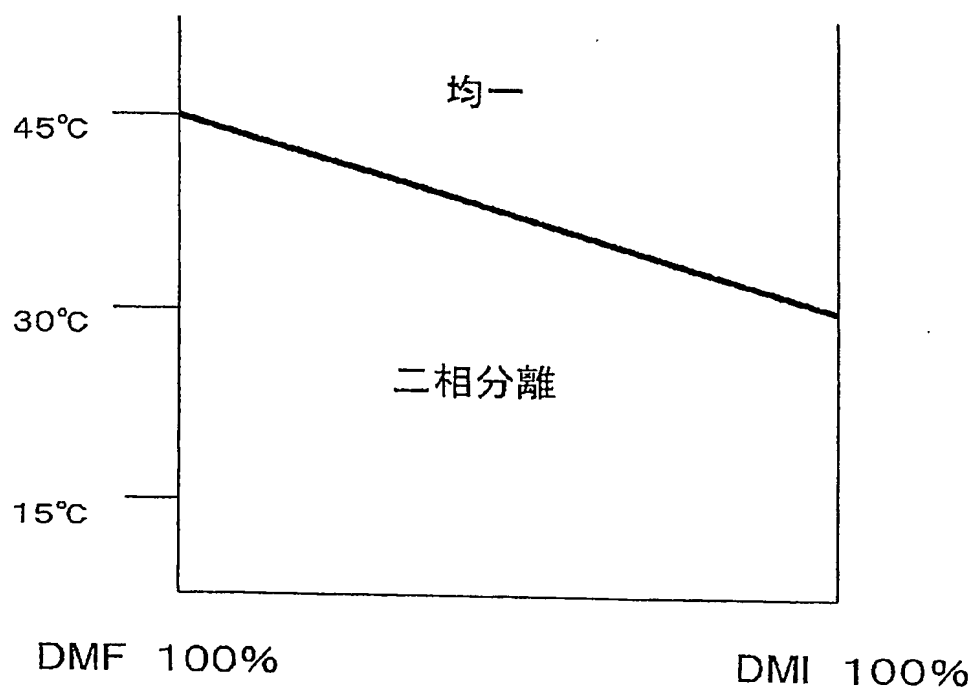


図5

6/9

シクロヘキサン:DMI:DMA (2:1:1)溶液の温度特性

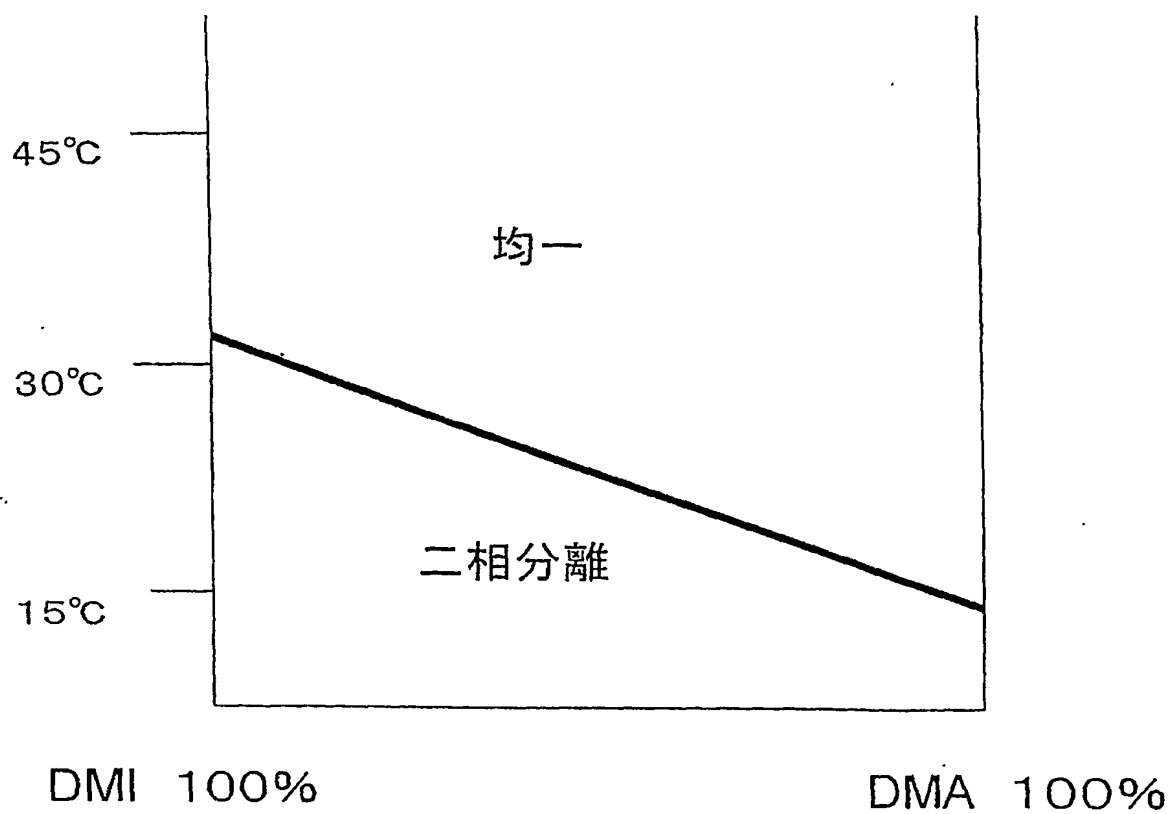


図6

7/9

メチルシクロヘキサン:DMF:DMI (2:1:1)溶液の温度特性

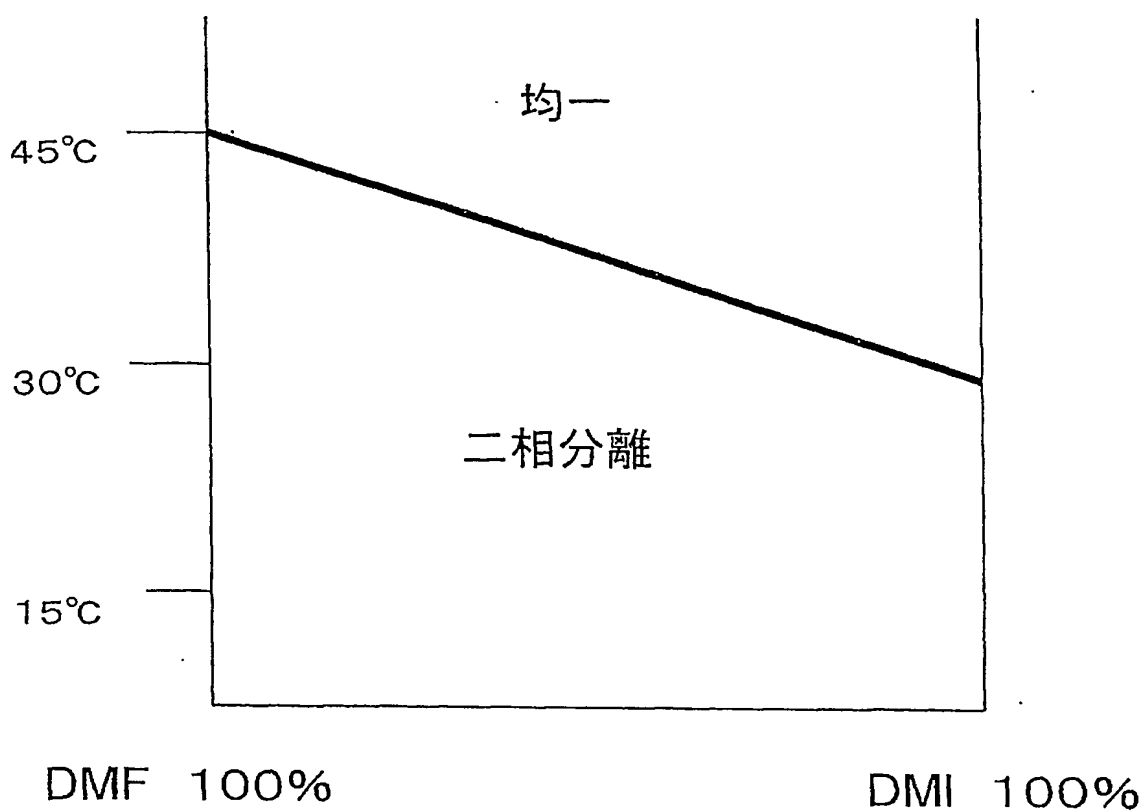


図7

8/9

メチルシクロヘキサン:DMF:DMA (2:1:1)溶液の温度特性

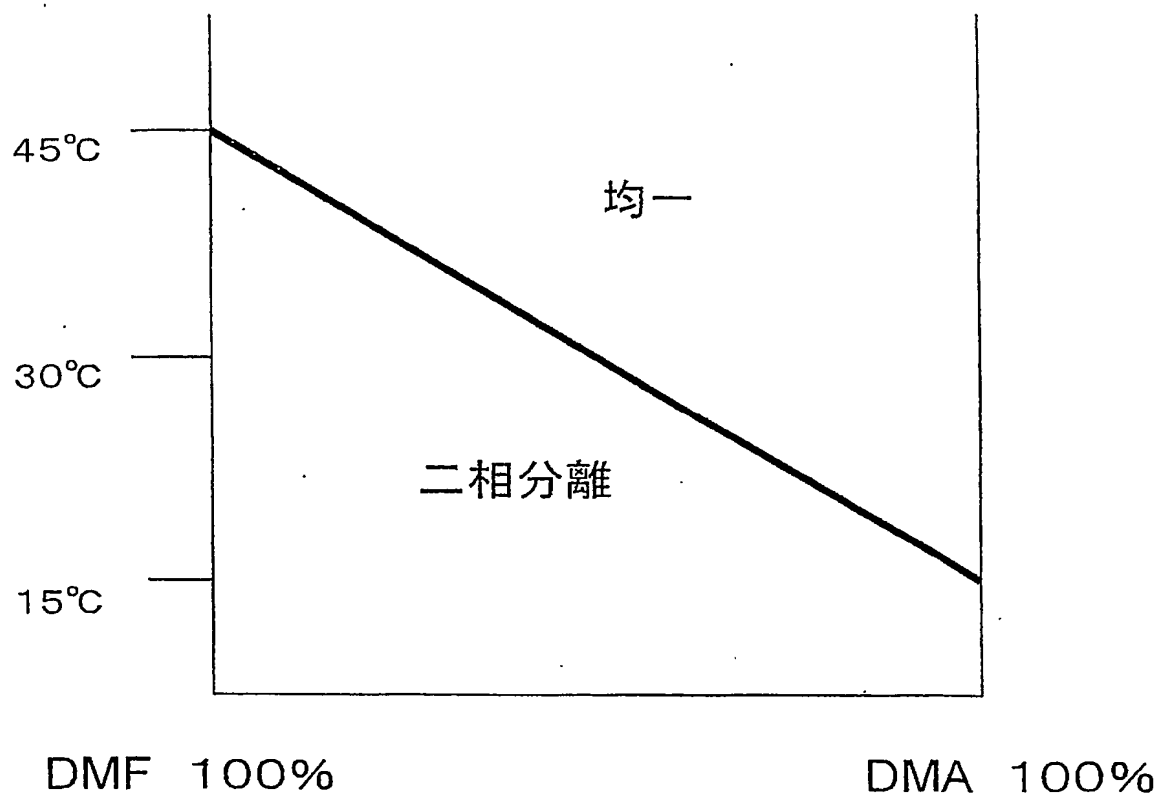


図8

9/9

デカリン:DMF:DMI (2:1:1)溶液の温度特性

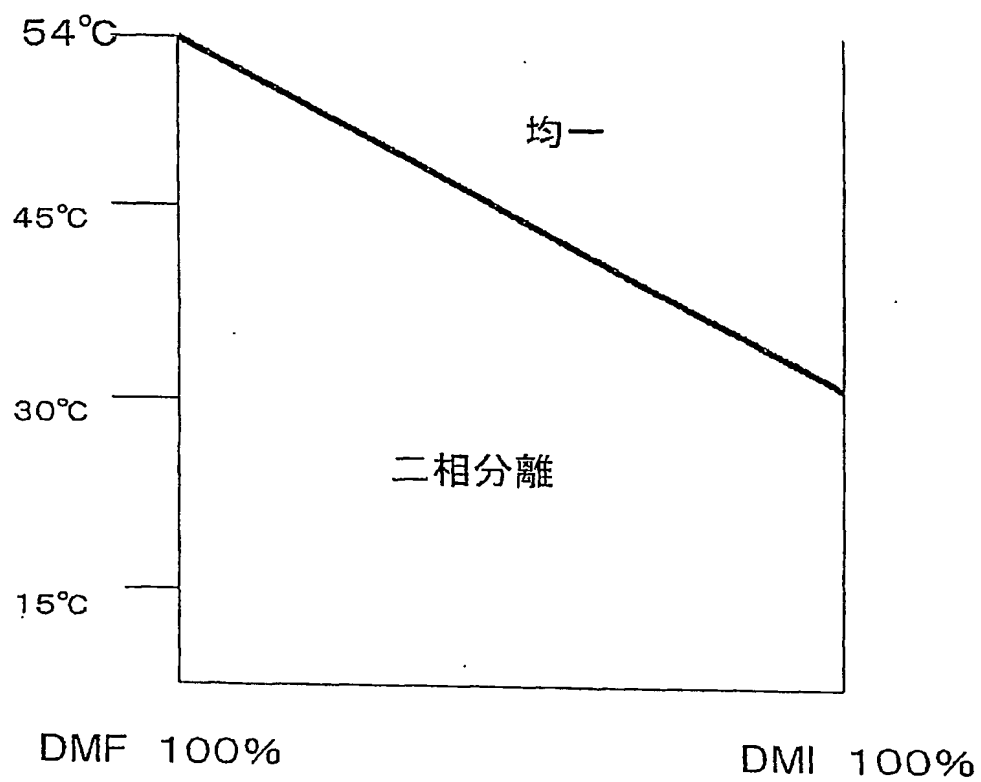


図9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011407

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ B01D11/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ B01D11/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 1-108119 A (Miki Engineering Kabushiki Kaisha), 25 April, 1989 (25.04.89), Claims; page 3, upper right column, 7th line from the bottom to page 4, upper right column, line 15 (Family: none)	1-26
A	JP 3-30801 A (Reuel Shinnar), 08 February, 1991 (08.02.91), Page 3, lower right column, 14th line from the bottom to page 4, lower left column, line 2 & US 4954260 A & EP 402120 A3	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
01 November, 2004 (01.11.04)Date of mailing of the international search report
16 November, 2004 (16.11.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/011407

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 35-16460 B1 (Texaco Development Corp.), 29 October, 1960 (29.10.60), Page 1, left column, 17th line from the bottom to right column, 16th line from the bottom (Family: none)	1-26

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. 7 B01D 11/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl. 7 B01D 11/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの
 日本国実用新案公報 1926-1996
 日本国公開実用新案公報 1971-2004
 日本国登録実用新案公報 1994-2004
 日本国実用新案登録公報 1996-2004

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 1-108119 A (三鬼エンジニアリング株式会社), 1989.04.25, 特許請求の範囲, 第3頁右上欄下から7行-第4頁右上欄15行 (ファミリーなし)	1-26
A	JP 3-30801 A (リュエル シンナー) 1991.02.08, 第3頁右下欄下から14行-第4頁左下欄2行 & US 4954260 A & EP 402120 A3	1-26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.11.2004

国際調査報告の発送日

16.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
服部 智

4Q 8822

電話番号 03-3581-1101 内線 3468

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	J P. 3 5 - 1 6 4 6 0 B 1 (テキサコ、デベロップメント、コーポレーション) , 1 9 6 0 . 1 0 . 2 9 , 第 1 頁左欄下から 1 7 行 - 右欄下から 1 6 行 (ファミリーなし)	1 - 2 6